

# 视网膜光凝联合雷珠单抗玻璃体内注射治疗视网膜中央静脉阻塞

王璞<sup>1</sup>, 邢怡桥<sup>2</sup>, 陈震<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>(010017)中国内蒙古自治区呼和浩特市,内蒙古自治区人民医院眼科;<sup>2</sup>(430060)中国湖北省武汉市,武汉大学人民医院眼科

作者简介:王璞,女,武汉大学在读医学博士研究生,副主任医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:王璞. wangpumail9@126.com

收稿日期:2013-11-27 修回日期:2014-01-03

## Clinical observation on intravitreal injection of Lucentis combined with argon laser photocoagulation for treatment of ischemic central retinal vein occlusion

Pu Wang<sup>1</sup>, Yi-Qiao Xing<sup>2</sup>, Zhen Chen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China;

<sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei Province, China

**Correspondence to:** Pu Wang. Department of Ophthalmology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China. wangpumail9@126.com

Received:2013-11-27 Accepted:2014-01-03

### Abstract

• **AIM:** To evaluate the clinical effects of argon laser photocoagulation combined with intravitreal injection of Lucentis on ischemic central retinal vein occlusion (CRVO) associated with macular edema and neovascular retina.

• **METHODS:** This retrospective study analyzed therapeutic effects of argon laser photocoagulation combined with intravitreal injection of Lucentis performed on 24 patients (24 eyes) with CRVO between January in 2012 and May in 2013. Observation was made in terms of clinical data including patients' best-corrected visual acuity, intraocular pressure, optical coherence tomography and fluorescein fundus angiography before treatment and 1wk, 1, 3, 6mo after treatment. Comparative analysis was made regarding the manifestations by fundus fluorescein angiography (FFA) and the changes of central macular retinal thickness (CMT) by optical coherence tomography (OCT) before treatment and 1, 3, 6mo after treatment.

• **RESULTS:** Followed for more than 6mo, 20 patients' (83%) best-corrected visual acuity were improved

inordinately; 17 patients' (71%) macular edema was obviously alleviated or disappeared; 4 patients, visual acuities weren't improved. Iris neovascularization gradually disappeared after 1mo treatment and secondary neovascular glaucoma didn't occur in one patient.

• **CONCLUSION:** Argon laser photocoagulation combined with intravitreal injection of Lucentis is an effective method to treat ischemic central retinal vein occlusion. It can improve visual acuity, promote the absorption of retinal hemorrhage, effusion and macular edema, reduce neovascularizations caused by CRVO and obviously prevent the occurrence of secondary neovascular glaucoma.

• **KEYWORDS:** central retinal vein occlusion; argon laser photocoagulation; intravitreal injection of Lucentis

**Citation:** Wang P, Xing YQ, Chen Z. Clinical observation on intravitreal injection of Lucentis combined with argon laser photocoagulation for treatment of ischemic central retinal vein occlusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(2):290-292

### 摘要

**目的:**研究氩激光视网膜光凝联合雷珠单抗玻璃体内注射治疗缺血型视网膜中央静脉阻塞 (central retinal vein occlusion, CRVO) 伴发黄斑水肿及视网膜新生血管的临床疗效。

**方法:**回顾性分析2012-01/2013-05就诊于我院眼科确诊的缺血型CRVO 24例24眼患者行氩激光视网膜光凝联合雷珠单抗玻璃体内注射治疗。观察治疗前及治疗后1wk;1,3,6mo的最佳矫正视力、眼压、眼底病变情况,治疗前和治疗后1,3,6mo的眼底荧光血管造影(FFA)表现和光学相干断层扫描(OCT)测量黄斑中心凹视网膜厚度(CMT)的改变。

**结果:**随诊时间大于6mo。20例(83%)患者视力有不同程度提高,其中17例(71%)患者黄斑水肿明显减轻或消失;4例患者视力维持于就诊时水平。1例治疗前有虹膜新生血管,治疗后1mo虹膜新生血管消退无继发生血管性青光眼发生。

**结论:**氩激光视网膜光凝联合雷珠单抗玻璃体内注射治疗缺血型CRVO可有效提高视力,促进视网膜出血、渗出及水肿的吸收,同时可减少视网膜静脉阻塞引起的新生血管,对预防继发性新生血管性青光眼的发生有明显效果。

**关键词:**视网膜中央静脉阻塞;氩激光视网膜光凝术;雷珠单抗玻璃体内注射

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.02.25

引用:王璞,邢怡桥,陈震.视网膜光凝联合雷珠单抗玻璃体内注射治疗视网膜中央静脉阻塞.国际眼科杂志 2014;14(2):290-292

## 0 引言

视网膜中央静脉阻塞(central retinal vein occlusion, CRVO)是常见的致盲性眼病,目前的分型依据仍以 Hayreh 根据眼底荧光血管造影(fundus fluorescein angiography, FFA)结果分为缺血型和非缺血型,一般而言,非缺血型的病情较轻,多为视网膜静脉阻塞的早期,视网膜毛细血管仍有部分血流灌注,视力预后相对较好。缺血型的阻塞程度较重,视网膜出现无灌注,视力预后较差。CRVO 因广泛的视网膜出血、黄斑水肿(macular edema, ME)以及继发新生血管性青光眼而引起不可逆的视力损伤。我们采用雷珠单抗玻璃体腔内注射联合氩激光视网膜光凝治疗缺血型 CRVO,取得了较好的疗效,现介绍如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 研究对象为 2012-01/2013-05 就诊于内蒙古自治区人民医院眼科经散瞳眼底检查及 FFA 确诊的缺血型 CRVO 的 24 例 24 眼患者,其中男 16 例,女 8 例,年龄 32~79(平均 51.3)岁,发病时间为 10d~3mo。入选标准:就诊时患者的最佳矫正视力(best-correct visual acuity, BCVA) $<0.3$ ,散瞳眼底镜检查见除有视盘高度水肿,视网膜静脉迂曲扩张,广泛视网膜出血水肿、棉绒斑等 CRVO 特征外,还要见到视网膜无灌注区,黄斑区呈弥漫性或囊样水肿。FFA 显示有大片视网膜毛细血管无灌注区,无灌注区的总面积 $>10$ PD,视网膜出现新生血管,黄斑区有渗漏,呈花瓣样或囊样强荧光;光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)显示黄斑区隆起,水肿增厚者,均为治疗的适应证。患者无严重白内障,无糖尿病视网膜病变或其他视网膜病变者,眼压正常。随访时间 $>6$ (平均 8.9)mo。这些患者均为单眼患病。就诊时中心视力较差,应用国际标准视力表进行视力检查,其中,眼前指数 2 例,指数/20cm $\sim 0.02$ 者 5 例,0.05~0.1 者 10 例,0.12~0.15 者 4 例,0.2 者 3 例。有 1 例就诊时已出现虹膜新生血管,眼压正常。

**1.2 方法** 治疗前所有患者均做最佳矫正视力、眼压、眼前节,散瞳直接眼底镜检查眼底、FFA、OCT 等检查。

**1.2.1 先行雷珠单抗玻璃体腔内注射** 在眼科手术室内进行,常规消毒术眼,包头,铺无菌孔巾,盐酸丙美卡因术眼表面麻醉后开睑,安尔碘冲洗液冲洗结膜囊,1mL 注射器 4.5 号皮试针头抽取 0.5mg/0.05mL 雷珠单抗注射液,换无菌皮试针头后在术眼颞下方角巩膜缘后 4mm 垂直于巩膜面进针,缓慢注药于玻璃体腔,拔出针头后湿棉签按压创口 2~3min。注药后指测眼压,若眼压高于正常,即刻行前房穿刺至眼压正常。包扎术眼,嘱患者坐位,以免药物沉积在黄斑区影响视力。术后盐酸左氧氟沙星眼水滴眼,4 次/d,连用 3d。

**1.2.2 氩激光视网膜光凝** 于玻璃体腔内注射后 1wk 进行,充分散大瞳孔,应用美国科医人公司的 532 眼底激光治疗仪行视网膜激光光凝治疗,表面麻醉,安装全视网膜镜或三面镜,进行视网膜中周部光凝,不做黄斑区格栅样光凝,激光能量为 200~500mW,曝光时间 0.1~0.2s,光斑直径 150~300 $\mu$ m。灌注区采用 II 级光斑反应,光斑之

间间隔 1.5~2 个光斑直径,无灌注区采用 III 级光斑反应,光斑之间间隔 1 个光斑直径。治疗中注意避开正常血管及大片的视网膜出血区,视网膜出血量大时可在出血逐渐吸收后予以补充光凝。全视网膜光凝分 4 次完成,每次根据眼底情况间隔 1wk 左右。对已出现虹膜新生血管的 1 例患者在 10d 内分 2 次完成超全视网膜光凝。全视网膜光凝范围:主要分布于视网膜中周部,保留黄斑区和盘斑束,自视盘上、下和鼻侧距视盘 1.5~2.0PD(视盘直径),距黄斑中心凹颞侧 2.0PD,上下以血管弓为界,向前至赤道部。光凝完成后定期复查 FFA 及 OCT,对残留或新形成的毛细血管无灌注区可做补充光凝,对发现黄斑水肿无明显消退的患者建议重复进行雷珠单抗玻璃体腔内注射。

## 2 结果

**2.1 视力评价标准** 以国际标准视力表测量患者治疗前及治疗后 1wk 及 1,3,6mo 的最佳矫正视力。在接受治疗的 24 眼中,在玻璃体内注射雷珠单抗后行视网膜光凝后 1wk,有 3 眼(12%)视力较治疗前提高 1 行,其余保持治疗前水平,无视力下降。治疗后 1mo,有 8 眼(33%)视力较治疗前明显提高。治疗后 3mo,20 眼(83%)视力较治疗前有不同程度提高,4 眼维持于就诊时视力水平,无视力下降。随诊 6mo,18 眼(75%)较治疗前视力提高,4 眼基本维持于就诊时视力水平,2 眼白内障较治疗前加重,视力较随诊 3mo 时有所下降,但高于治疗前。均无其他并发症发生。

**2.2 视网膜病变进展评价** 散瞳直接眼底镜下及 FFA 显示与治疗前相比:治疗后 1mo 光凝区视网膜出血部分吸收、水肿减轻;治疗后 3mo 有 3 例在光凝区以外出现新的毛细血管无灌注区予以补充光凝。治疗后 6mo 17 例(71%)视网膜出血、水肿、渗出明显吸收,黄斑水肿明显减轻。

**2.3 黄斑水肿消退情况** OCT 检查判断黄斑水肿消退的情况。消退:OCT 证实黄斑中心凹视网膜厚度(central macular retinal thickness, CMT)减低大于 100 $\mu$ m;不变:OCT 证实 CMT 减低小于 100 $\mu$ m。治疗后 1mo,有 10 眼(42%)OCT 显示黄斑水肿消退,7 眼接受雷珠单抗玻璃体腔内重复注射,3mo 后,17 眼(71%)OCT 显示黄斑水肿消退,持续到治疗后 6mo,与治疗前相比,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),7 眼黄斑水肿未见加重。

## 3 讨论

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion)是常见的视网膜血管性疾病,阻塞可发生在中央主干或其分支。按视网膜静脉阻塞的部位可分为 CRVO、半侧视网膜静脉阻塞及大小不等的视网膜分支静脉阻塞。CRVO 是常见的致盲性眼病,分为缺血型和非缺血型,一般而言,非缺血型的病情较轻,多为视网膜静脉阻塞的早期,视网膜毛细血管仍有部分血流灌注,视力预后相对较好。缺血型的阻塞程度重,视网膜出现无灌注,视力预后较差。临床上,二者并非截然分开,非缺血型可向缺血型发展,往往在视网膜静脉阻塞的早期,阻塞不完全,眼底出血少,以后随着病情发展,阻塞趋向完全,眼底出血增多,毛细血管出现无灌注,表明病变已发展为缺血型。缺血型 CRVO 因广泛的视网膜出血、黄斑水肿以及继发新生血管性青光眼而引起不可逆的视力损伤。黄斑水肿是导致 CRVO 患者低视力和盲目的首要并发症,而缺血型 CRVO

黄斑水肿的发生早而且程度较重,其发生机制是静脉阻塞时血管通透性改变及静脉压增加,致使水分在视网膜内或视网膜下异常积聚,长期黄斑水肿将导致视功能不可逆的损害<sup>[1]</sup>。因此,治疗的关键在于尽早改善视网膜缺血缺氧状态和减轻黄斑水肿。氩激光视网膜光凝是目前预防 CRVO 新生血管形成并促使其消亡的最好方法,是被循证医学所认可的治疗 CRVO 的首选方法。虽然视网膜光凝治疗可以封闭视网膜无灌注区,有效抑制视网膜因缺血缺氧诱发的眼内新生血管的形成,并在一定程度上缓解部分黄斑水肿引起的视力丧失<sup>[2]</sup>,但对一些难治性黄斑水肿如严重的弥漫性黄斑水肿、视网膜显著增厚的黄斑水肿,单纯激光治疗难以奏效。而大面积的视网膜光凝由于减少了视网膜周边的循环血量,促使血液向黄斑区流动,改变了血管与组织间的流体静力压差,有可能促使黄斑水肿加重。这些激光所不能解决的问题需要新的治疗方法来补充完善。近年来,临床研究已表明,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)高表达是眼部病理性新生血管形成的必要条件,患者眼内 VEGF 浓度与黄斑水肿的严重程度相关<sup>[3]</sup>,目前抗 VEGF 的生物制剂逐渐应用于眼科临床治疗黄斑水肿并取得显著成效。它主要通过拮抗作用抑制新生血管生成、降低血管通透性、调控血-视网膜屏障通透性,从而达到促进视网膜内渗液吸收和改善黄斑水肿的目的<sup>[4]</sup>。其中雷珠单抗是目前已知作用最强的抗 VEGF 生物制剂。雷珠单抗是由美国 Genentech 公司研制,并于 2006 年批准用于治疗年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD),同年被美国 Science 评为十大科学进展,其整体有效性、安全性和经玻璃体腔注射的给药方式已在治疗 AMD 的大量研究中得到证实<sup>[5]</sup>。雷珠单抗为第 2 代重组的人类单克隆抗体,可以与人类所有的 VEGF 亚型特异性结合,从而抑制 VEGF 与其受体结合,抑制新生血管的生成,减少渗漏。2011-12 诺华公司产品雷珠单抗获得国家食品药品监督管理局批准在中国上市。临床试验证明,在未经治疗的 CRVO 患者中给予雷珠单抗玻璃体腔内注射作为初始治疗,发现其能迅

速并长期地封闭 VEGF-A,这使得血-视网膜屏障得以复原,黄斑厚度下降,视力显著提高<sup>[6]</sup>。雷珠单抗玻璃体腔内注射弥补氩激光视网膜光凝治疗黄斑水肿改善不足的缺点,两者的联合应用能加速黄斑水肿的消退,促进血-视网膜屏障功能的恢复,有利于氧从脉络膜向视网膜内层渗透,促进视网膜出血水肿的吸收,保护黄斑功能,有效提高视力。虽然大量临床试验已证明了抗 VEGF 药物玻璃体腔注射的安全性和可靠性,但它仍有潜在的发生眼内炎、晶状体损伤、玻璃体出血、视网膜裂孔、眼内压升高、球结膜出血,血栓栓塞等严重并发症的可能。本研究中未发生与治疗有关的严重并发症,我们治疗前对患者进行详细的全身检查,严格按照操作规程治疗,密切观察患者治疗后的反应,尽量减少严重并发症的发生,提高治疗的有效性。因此我们认为雷珠单抗玻璃体腔内注射联合氩激光视网膜光凝在治疗缺血型 CRVO 中有良好的临床效果,值得临床推广。

#### 参考文献

- 1 Garweg JG, Wenzel A. Diabetic maculopathy and retinopathy. Functional and sociomedical significance. *Ophthalmologe* 2010;107(7):628-635
- 2 Zacharia G, Bhat VK, Joseph MK, et al. Laser therapy in diabetic macular edema. *Oman Med J* 2008;23(1):28-31
- 3 Noma H, Funatsu H, Mimura T, et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor-2 in macular oedema with central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2011;95(6):788-792
- 4 Hufendiek K, Hufendiek K, Panagakis G, et al. Visual and morphological outcomes of bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) treatment for retinal angiomatous proliferation. *Int Ophthalmol* 2012;32(3):259-268
- 5 Pieramici DJ, Avery RL. Ranibizumab: treatment in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6(11):1237-1245
- 6 Pece A, Isola V, Piermarocchi S, et al. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for naive retinal vein occlusion: 1-year follow-up. *Br J Ophthalmol* 2011;95(1):56-68